

původní práce

LÉČBA NEUROGENNÍ HYPERAKTIVITY DETRUZORU BOTULINUMTOXINEM A – PRVNÍ ZKUŠENOSTI SE SUBSLIZNIČNÍ APLIKACÍ

TREATMENT OF NEUROGENIC DETRUSOR OVERACTIVITY
USING BOTULINUMTOXIN A – INITIAL EXPERIENCES WITH
SUBMUCOSAL ROUTE OF APPLICATION

Vladimír Šámal

**Urologické oddělení, Krajská nemocnice
Liberec, a.s.**

Došlo: 1. 11. 2010.

Přijato: 9. 2. 2011.

Kontaktní adresa

MUDr. Vladimír Šámal
Urologické oddělení,
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10, 460 63 Liberec
e-mail: vladimir.samal@nemlib.cz

Souhrn

**Šámal V. Léčba neurogenní hyperaktivity
detruzoru botulinumtoxinem A – první zku-
šenosti se subslizniční aplikací**

Cíl:

Léčba neurogenního hyperaktivního detru-
zoru aplikací botulinumtoxinu A je dnes
metodou volby pro pacienty refrakterní
na standardní terapii anticholinergiky. Práce
se zaměřuje na porovnání změn sledovaných
urodynamických parametrů při podání léku
subslizničně a do detruzoru.

Materiál a metoda:

Soubor 12 pacientů po spinálním poranění
byl tvořen muži ve věku 16–36 let randomi-
zovaných do dvou skupin. Léčba byla prove-
dena cystoskopickou aplikací 300 U preparátu
Botox®. Ve skupině A byla provedena aplikace
léku subslizničně, ve skupině B aplikace léku
do detruzoru. Uvedený soubor je součástí
prospektivní otevřené studie pro sledování
efektivity a bezpečnosti léčby obou uvedených
forem podání.

Výsledky:

Autoři prezentují předběžné výsledky urody-
namických parametrů po 3 měsících sledo-
vání u 12 pacientů. Po léčbě došlo ke snížení
počtu epizod inkontinence o 69 % u pacientů
po subslizniční aplikaci, resp. o 53 % u pa-
cientů po aplikaci do detruzoru. V obou sku-
pinách došlo k významnému zvýšení cystome-
trické kapacity z 230 ± 78 ml na 435 ± 107 ml
u skupiny se subslizniční aplikací, resp. z $229 \pm$
 91 ml na 410 ± 72 ml u skupiny s aplikací léku
do detruzoru.

Závěr:

Aplikace botulinumtoxinu vedla ve sledovaném
období k významnému zvýšení cystometrické
kapacity a poklesu detruzorového tlaku při prv-
ní netlumené kontrakci. Z předběžných výsled-
ků se jeví obě formy aplikací jako srovnatelné.

Klíčová slova:

botulinumtoxin, hyperaktivní detruzor, inkontinence.

Summary

Šámal V. Treatment of neurogenic detrusor overactivity using botulinumtoxin A – initial experiences with submucosal route of application

Aim:

Treatment of neurogenic detrusor overactivity using botulinum A toxin is the first option for patients refractory to antimuscarinic drugs. This study compare changes of urodynamic parameters in different route of application of botulinum A toxin – submucosal and intramuscular.

Material and methods:

Twelve patients after spinal cord injury in age between 16 and 36 year were randomised into two groups to receive 300 U of Botox® by cystoscopic approach. In group A was drug administered submucosally and in group B into detrusor.

Results:

Author present preliminary results of 12 patient. After treatment number of episodes of incontinence decreased in about 69% in group with suburothelial application and in about 53% in group with intramuscular application. Maximal cystometric capacity increased from 230 ± 78 ml to 435 ± 107 ml in group with submucosal application and from 229 ± 91 ml to 410 ± 72 ml in group with application into detrusor.

Conclusion:

Application of botulinum A toxin in period 3 month after treatment increase maximal cystometric capacity and decrease detrusor pressure during first involuntary detrusor contraction. From this initial preliminary results the both route of application seems to be comparable.

Key words:

botulinum toxin, detrusor overactivity, incontinence.

ÚVOD

Botulinumtoxin (BTA) patří mezi nejúčinnější neurotoxiny. První významný klinický objev provedl v roce 1953 Vernon Brooks, který aplikoval experimentálně injekčně botulinumtoxin do hyperaktivních, spastických svalů a popsal blokádu uvolňování acetylcholinu, která způsobuje reverzibilní chemickou paralýzu v okolí, kam byl toxin aplikován (1).

V příčně pruhovaném svalu botulinumtoxin způsobuje blokádu presynaptického uvolnění acetylcholinu (ACH) na neuromuskulární ploténce, která vede v intervalu 24–48 hodin k paralýze svalu. Efekt toxinu je reverzibilní, v horizontu několika měsíců (6–9) dochází k jevu zvanému „nerve sprouting“, kdy vedle nervového zakončení blokovaného toxinem dojde k pučení nového zakončení. Toxin nepůsobí na postganglionární přenos.

V posledních letech byl intenzivně studován vliv botulinumtoxinu na detruzor močového měchýře. Původní práce předpokládaly stej-

ný efekt jako u příčně pruhovaného svalu. Při zkoumání efektu BTA na detruzor močového měchýře bylo prokázáno, že nezpůsobuje pouze presynaptickou blokádu uvolňování ACH, ale také snižuje uvolňování neuropeptidů a neurotransmiterů (2). Mechanismus účinku BTA na detruzor močového měchýře se ve světle dnešních poznatků jeví jako složitější a komplexní jev. Histologické studie detruzoru močového měchýře neprokázaly změny v denzitě svaloviny, svalovou atrofií či jiné degenerativní změny svaloviny měchýře ani po opakovaných aplikacích BTA. Oproti nálezům na příčně pruhovaném svalu neprokázaly ovšem ani „nerve sprouting“ po aplikaci BTA, což potvrzuje jiný mechanismus účinku u hladké svaloviny (3).

Při variabilní síle detruzoru může při podání léku do detruzoru dojít k náhodnému systémovému podání s projevem nežádoucích účinků léku. Kromě standardní cesty aplikace do detruzoru močového měchýře jsou proto nyní intenzivně zkoumány i jiné formy aplikace, zejména subslizniční podání nebo instilace roztoku léku.

MATERIÁL A METODA

V letech 2009–2010 jsme aplikovali botulinumtoxin A u dvanácti pacientů. Soubor tvořili pacienti s neurogenní detruzorovou hyperaktivitou jako důsledek spinálního poranění. Jednalo se o muže ve věku od 16 do 36 let po spinálním poranění. Průměrná délka od spinálního poranění byla 21 měsíců (12–46 měsíců). Do studie byli zařazeni pacienti, u kterých přetrvávala inkontinence moči při zavedené anticholinergní terapii a zvládali techniku intermitentní autokatetrizace. Podmínkou byl stabilní neurologický stav s minimálním odstupem od spinálního poranění 12 měsíců. Vylučujícím kritériem pak riziko myastenien gravis, přítomnost cystolitíazy v posledních 6 měsících před aplikací léku, nádorová onemocnění orgánů malé pánve, stavy po radikálních operacích v malé pánvi v posledním roce a stavy po operacích, které mohou ovlivnit hyperaktivitu detruzoru (např. operace cystokély, TVT, resp. TOT, TURP). Neurogenní hyperaktivita detruzoru byla před zařazením do studie potvrzena urodynamickým vyšetřením. Délka základní části studie je 12 týdnů, po které navazuje dlouhodobé sledování pacientů. Při zahájení studie a ve 12. týdnu bylo provedeno urodynamické vyšetření. Mikční deník byl vyplňován 5 dní před každou návštěvou. Mezi sledované urodynamické parametry jsme zařadili cystometrickou kapacitu (MCC), objem močového měchýře při první netlumené kontrakci detruzoru ($BC_{P_{detIDC}}$), detruzorový tlak při první netlumené kontrakci (P_{detIDC}) a compliance močového měchýře. Anticholinergní terapie byla vysazena minimálně týden před vstupním urodynamickým vyšetřením a po celou dobu studie. K léčbě byl použit preparát Botox® v dávce 300 U, botulinumtoxin byl aplikován do 30 míst (10 U/ml) močového měchýře mimo trigona. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin. Ve skupině A byl u sedmi pacientů BTA aplikován subslizničně a ve skupině B u pěti pa-

cientů do detruzoru močového měchýře. Výkon byl prováděn v celkové anestezii rigidním cystoskopem s použitím flexibilní endoskopické 23 G jehly. Všichni pacienti po spinálním poranění s neurogenní detruzorovou hyperaktivitou v našem souboru používali před léčbou anticholinergní terapii a techniku čisté intermitentní autokatetrizace, přesto nebylo dosaženo dobré kontinence. Permanentní močový katétr jsme nechali po výkonu zavedený po dobu 24 hodin a po jeho odstranění se pacienti vraceli k technice intermitentní autokatetrizace. Studie byla schválena Multicentrickou etickou komisí při Krajské nemocnici Liberec a.s. a Státním úřadem pro kontrolu léčiv.

VÝSLEDKY

Perioperačně ani pooperačně jsme nezaznamenali žádné komplikace. U jednoho pacienta jsme zaznamenali celkovou únavu a slabost, která do 24 hodin odezněla. Výsledky shrnuje tabulka 1. Průměrný počet epizod inkontinence za sledované období (5 dní) před zahájením léčby byl 12 ± 7 . Ve skupině pacientů se subslizniční aplikací léku došlo ke zlepšení kontinence z průměrných 13 ± 7 epizod inkontinence na 4 ± 4 epizody inkontinence za sledované období, tj. o 69%. Ve skupině pacientů s aplikací léku do detruzoru došlo ke zlepšení kontinence z průměrných 11 ± 4 epizod inkontinence na 5 ± 2 epizody inkontinence za sledované období, tj. o 55%. V obou skupinách bylo pozorováno významné zlepšení sledovaných urodynamických parametrů. Zvětšení cystometrické kapacity z 230 ± 78 ml na 435 ± 107 ml u skupiny se subslizniční aplikací, resp. z 229 ± 91 ml na 410 ± 72 ml u skupiny s aplikací léku do detruzoru. Dále bylo pozorováno zvýšení objemu močového měchýře v době první netlumené kontrakce z 154 ± 57 ml na 309 ± 136 ml, resp. ze 156 ± 52 ml na 314 ± 113 ml. Detruzorový tlak v době netlumené kontrakce se

Tab. 1. Výsledky
Table 1. Results

Parametr/čas	Před léčbou	Po léčbě	Před léčbou	Po léčbě
	A: subslizniční (n = 7)		B: do detruzoru (n = 5)	
MCC (ml)	230 ± 78	435 ± 107	229 ± 91	410 ± 72
P_{detIDC} (cm H ₂ O)	55 ± 17	43 ± 19	67 ± 43	41 ± 10
$BC_{P_{detIDC}}$ (ml)	154 ± 57	309 ± 136	156 ± 52	314 ± 113
počet epizod inkontinence	13 ± 7	4 ± 4	11 ± 4	5 ± 2

**Obr. 1.**

Aplikace do detruzoru

Fig. 1.

Application into detrusor

**Obr. 2.**

Subslizniční aplikace

Fig. 2.

Submucosal application

u obou skupin pacientů také snížil z 55 ± 17 cm H₂O na 43 ± 19 cm H₂O u skupiny se subslizniční aplikací léku, resp. z 67 ± 43 cm H₂O na 41 ± 10 cm H₂O u druhé skupiny pacientů.

DISKUSE

Standardní metodou aplikace BTA je podání (obr. 1) formou intramuskulární aplikace. Naprostá většina autorů referuje své zkušenosti a výsledky s aplikací botulinumtoxinu do detruzoru močového měchýře (4). Aplikace do detruzoru močového měchýře při jeho variabilní síle s sebou přináší riziko podání BTA mimo detruzor močového měchýře v případě tenkých detruzorů nebo riziko systémového podání v případě aplikace do cévy ve svalovině (významně zvyšuje možný systémový nežádoucí účinek léku). Podání do subslizničního prostoru lze endoskopicky vizuálně dobře kontrolovat. Jehla se zavádí šikmo tangenciálně pod sliznici a při aplikaci se vytváří puchýřek v místě aplikace (obr. 2).

Výkon lze u pacientů s kompletní míšní lézí provést bez anestezie, přesto se nám pro lepší komfort pacienta osvědčilo jeho provedení v krátké celkové anestezii. Zvláště u pacientů s malou kapacitou měchýře je výkon bez anestezie provázen nepříjemnými vegetativními příznaky a zvýšenou spasticitou dolních končetin. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům s anamnézou syndromu autonomní dysreflexie.

Prezentovaný soubor je součástí prospektivní otevřené studie sledující efektivitu a bezpečnost subslizniční a intradetruzorové aplikace botulinumtoxinu v léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru. Mezi sledované parametry dále patří počet epizod inkontinence dle mikčního deníku, frekvence intermitentní katetrizace, objem katetrizované moči a vliv léčby na kvalitu života posuzované podle standardizovaných dotazníku Icontinance Quality of Life Instrument (I-QOL) a OAB Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire (OAB-PTSQ). Vzhledem k limitovanému počtu pacientů a omezené délce sledování prezentujeme výsledky vybraných urodynamických parametrů po 12 týdnech léčby. Efektivitu léčby měříme změnou sledovaných urodynamických parametrů a poklesem počtu epizod inkontinence za sledované období. Léčba byla u obou skupin pacientů provázena zlepšením kvality života pacientů, které monitorujeme dotazníky I-QOL a OAB-PTSQ.

Literárně již byly publikovány práce s aplikací BTA subslizničně nebo ve formě roztoku k instilační léčbě. Nejobsáhlejší práci publikoval Kuo, který referoval výsledky léčby idiopatické hyperaktivity detruzoru na souboru 45 pacientů s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou refrakterní na klasickou anticholinergní medikaci, soubor rozdělil na třetiny a BTA aplikoval v dávce 100 U do detruzoru močového měchýře, subslizničně a ve formě roztoku k instilační léčbě. Úspěšnost hodnotil dle dotazníku, poklesu počtu inkontinencí

a efekt dosáhl u 93 %, 80 %, resp. 67 % pacientů. Efekt léčby klesl po 6 měsících u 67 %, 47 %, resp. u 13 % pacientů. Výsledky aplikace léku do detruzoru a subslizničně se v této práci jeví při limitovaném počtu pacientů jako srovnatelné, efektivita léčby formou instilace léku je nižší a časem rychle klesá (5).

Aktuálně jednu z největších srovnávacích studií publikoval Karsenty (6), který shrnul výsledky 15 randomizovaných studií na více než 600 pacientech s neurogení poruchou mikce. BTA prokázal velkou efektivitu na pokles počtu inkontinencí o 60–80 % v porovnání se vstupním stavem pacientů. Čtyřicet sedm až osmdesát procent pacientů je kompletně kontinentních mezi intervaly katetrizace. Počet denních mikcí se zredukoval o 40–60 % a 28–58 % pacientů je schopno snížit nebo vysadit anticholinergika. Stejně tak se zlepšuje i většina sledovaných urodynamických parametrů. Dochází k poklesu maximálního detruzorového tlaku během netlumené kontrakce až u 40–60 % pacientů a zvýšení cystometrické kapacity od 40 % do 233 %. V české literatuře publikoval nejobsáhlejší práci Krhut et al. (7), který v souboru 42 pacientů s neurogení dysfunkcí dolních močových cest po spinálním poranění, s roztroušenou sklerózou a při kongenitálních míšních dysrafismech aplikoval dávku 1000 U Dysportu®. Prokázal zlepšení kontinence u 58 % pacientů po spinálním poranění, 100 % pacientů s RS, resp. 25 % pacientů se spinální-

mi dysrafismy. U všech skupin pacientů došlo k významnému zlepšení kvality života a zvýšení cystometrické kapacity.

Pro přesnější zhodnocení obou forem aplikace je nezbytný další výzkum a posouzení na větším souboru pacientů.

ZÁVĚR

Léčba neurogení hyperaktivity detruzoru aplikací BTA je metodou první volby u onemocnění refrakterních na standardní terapii anticholinergiky či v případech výrazných nežádoucích účinků této léčby. Aplikace BTA vede ke zlepšení sledovaných urodynamických parametrů. Tři měsíce po léčbě došlo k významnému zvýšení cystometrické kapacity močového měchýře a objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci. Dále došlo ke snížení detruzorového tlaku při netlumené kontrakci detruzoru. Dobré výsledky a tolerance subslizniční aplikace nabízí pacientům novou cestu aplikace bez rizika systémového podání, čímž se minimalizuje riziko nežádoucích účinků léku. Současné pak srovnatelné výsledky subslizničního podání a podání do detruzoru podporují teorii o odlišném mechanismu účinku botulinumtoxinu v hladké svalovině detruzoru.

LITERATURA

1. **Leippold T, Reitz A, Schurch B.** Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Uro* 2003; 44: 165–174.
2. **Dong M, Yeh F, Tepp WH, et al.** SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006; 312: 692–596.
3. **Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krengel U, Grosse J, et al.** Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 784–791.
4. **Patel A, Patterson J, Chapple C.** Botulinum Toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Uro* 2006; 50: 684–710.
5. **Kuo HC.** Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injection of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007; 178: 1359–1363.
6. **Karsenty G, Denys P, Amarenco G, et al.** Botulinum toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity /neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275–287.
7. **Krhut J, Kopecký J, Hradílek P, Zapletalová O, Tvrdík J.** Výsledky léčby neurogeních dysfunkcí dolních cest močových aplikací botulinumtoxinu do detruzoru. *Čes Urol* 2007; 11(3): 154–158.